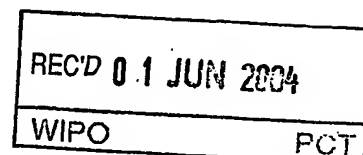


证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003.03.27

申 请 号： 03108279.3

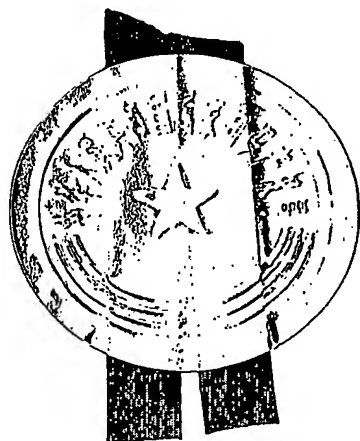


申 请 类 别： 发明

发明创造名称： N-乙酰氨基葡萄糖在制备用于治疗毒物和药物
中毒致脏器损伤的药物中的应用

申 请 人： 中国人民解放军第三军医大学

发明人或设计人： 徐启旺、刘俊康、袁泽涛



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王 景 川

2004 年 4 月 20 日

权 利 要 求 书

1. N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐在制备用于治疗毒物和药物中毒致脏器损伤的药物中的应用。

2. 权利要求 1 的应用，其中所述药物组合物为注射剂型，采取非经肠给药形式给药。

3. 权利要求 1 或 2 的应用，其中所述药物组合物中 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐的含量为 0.1-10%重量。

说 明 书

N-乙酰氨基葡萄糖在制备用于治疗毒物 和药物中毒致脏器损伤的药物中的应用

技术领域

本发明涉及 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐在制备用于治疗毒物和药物中毒致脏器损伤的药物中的应用。

背景技术

国内外对致机体损伤的各种毒物、药物等研究较多，这些物质的种类也很多。人们生活中接触到的各种毒物主要经呼吸道、皮肤及消化道进入人体，对机体多系统造成损伤。引起损伤的机理多种多样。在铅中毒中，铅作为一种多亲和性毒物作用于全身各个系统，主要损害神经、造血、消化和心血管系统，而最重要的是造成血红蛋白合成过程中间产物卟啉的代谢紊乱。在汞中毒中，汞离子与体内酶蛋白中的巯基结合，以致抑制了酶的活力，阻碍细胞的正常代谢，引起中枢神经和植物神经功能紊乱，消化道和肾脏的损害。在砷及其化合物中毒中，砷及其氧化物进入人体后与细胞酶蛋白的巯基结合，特别是与丙酮酸氧化酶的巯基结合使其失去活性，影响细胞正常代谢，并首先使神经系统和毛细血管受到损害，从而使人出现中毒症状。又如在甲醇中毒时候，甲醇对人体的作用主要是对中枢神经的选择性毒作用，其表现与饮酒精中毒类似且较为严重，甲醇尚能损害视神经和视网膜，造成双目失明的特殊毒性。甲醇破坏细胞内氧化作用，使乳酸和其它有机酸积累形成酸中毒。而氰化物中毒则引起生物氧化作用不能正常进行，造成所谓的“细胞内窒息”。虽然发生毒性作用机理多样，但多数可归结到细胞水平对代谢过程中氧化还原反应的影响，或直接以氧化剂形式发生作用，或通过破坏酶的活性而影响上述过程。

药物性中毒如巴比妥酸盐类中毒主要抑制中枢神经系统活动，氯丙嗪类药物最突出的中毒反应为锥体外运动系统的障碍，表现肌肉痊

率静坐不能等。这些症状在停药后经久不愈。

目前对毒物和药物中毒的治疗方法包括：10%葡萄糖酸钙静脉注射，每日1-2次，持续2-3天，或二巯基丁二酸钠等驱铅疗法，二巯基丙醇驱汞驱砷疗法，洗胃疗法，甲醇中毒时也采用碳酸氢钠洗胃，或腹膜透析法，而在氰化物中毒时，多采用硫代硫酸钠，或葡萄糖或依地酸二钴配合葡萄糖治疗。总体而言，上述治疗方法停留在竞争结合，快速稀释，降低浓度，减少损害的水平，基本未见到兼具上述作用而又针对毒物、药物毒性作用位点发挥对抗作用，从根本上消除毒性作用的延续过程的治疗措施。

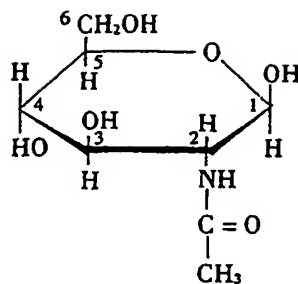
N-乙酰氨基葡萄糖是一种化学试剂，二十世纪九十年代以来陆续被用于治疗牙周炎（W09102530A₁）、微生物感染（WO9718790A₃）、炎性肠病（WO9953929A₁）、角膜疾病（JP10287570A₂）、前列腺肥大（US05116615）等疾病以及美容（JP59013708A₂）、洗发制剂（JP2011505A₂）等。但目前尚无人用于制备治疗毒物及药物中毒致脏器损伤的药物制剂中。

本申请的发明人发现，N-乙酰氨基葡萄糖和其药物可接受的盐能快速有效地治疗毒物和药物中毒反应，不仅具有竞争结合毒物转化为无毒物质的能力和还原氧化型毒物以减少对细胞成份的破坏的能力，而且在细胞和生物大分子表面形成动态改变的同类作用屏障，解除并隔离毒物的影响，从而完成了本发明。

发明内容

本发明的目的是提供N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐在制备用于治疗毒物和药物中毒致脏器损伤的药物中的应用。

所述的N-乙酰氨基葡萄糖全名为N-乙酰基-D-氨基葡萄糖，分子式为C₈H₁₅NO₆，其结构式（I）表示如下：



可用于本发明的 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖的药物可接受的盐的实例包括但不限于：与无机酸形成的那些盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硼酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐和磷酸氢盐，以及与有机酸形成的那些盐，如柠檬酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、甲基硫酸盐、苦味酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐和葡萄糖-1-磷酸盐。

在本发明的药物组合物中，N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐含量一般可为 0.1-10% 重量。

除 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐以外，本发明的药物组合物还可以包含本领域公知的赋形剂或载体。根据药物预期的给药方式，本领域技术人员可以容易地选择赋形剂或载体。

本发明所述的药物组合物可以制成各种剂型，并通过多种途径给药，例如肠道内给药如口服给药，或肠胃外给药如静脉注射、透皮注射等。但是典型地，本发明的药物组合物为注射剂型，并采取非经肠给药形式给药。例如，可以方便地将 N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐溶解于注射用水或生理盐水，而制备成注射剂型。

本发明药物组合物可以每天单剂量给药或多剂量给药，例如每天 3-4 剂。本发明药物组合物的给药量根据给药对象的年龄、病情、需治疗的症状以及给药方式等而变。但一般对于体重约为 75 公斤成年病人来说，本发明的药物组合物以每天 1-100000 毫克的剂量给药，优选 10 至 10000 毫克，以活性组分计。

本发明的另一个目的是提供一种用于治疗毒物和药物中毒致脏器损伤的药物组合物的制备方法，其中包括将治疗有效量的 N-乙酰氨基

葡萄糖或其药物可接受的盐与赋形剂或载体混合并制成制剂。

虽然无意拘泥于任何理论，但本发明的上述发明点源自于生物波理论的基本思想。本发明人在进行生物波理论研究中建立了生物波动生长的模型，并进一步深入研究了生物波动生长的分子机制，提出了生物有机体的生物波不断改变的微异源变化原理。生物波变化的速度有快有慢，取决于外来环境的改变程度。机体接受有害物质刺激后，内环境出现了迅速变化，促成微异源性发生，使机体与环境之间失衡，引起局部的损伤或全身中毒症状。这种损伤和中毒症状的出现从分子生物学角度来分析，是由于蛋白特别是各种酶类在改变了的条件下，特别是温度改变和微生物代谢产物存在条件下，功能不稳定甚至功能丧失。

本发明人通过试验证实，N-乙酰氨基葡萄糖和其药物可接受的盐不仅可以使生物体细胞表现正常的生物波特征，而且使这种波动表现出更加微细的波动方式，表明这些化合物对生物波动是有促进作用的，这种促波作用有助于解释治疗毒物及药物中毒致脏器损伤的机理。

本发明人发现，N-乙酰氨基葡萄糖的支持作用和与氧化型毒物结合而解毒的能力同葡萄糖基本一致，而其手性药物的双相变化特点使之可以随机地与生物体成分相结合，并以与毒物作用构型的同构方式，在毒物与生物体成分如细胞或酶类等之间形成隔离带。N-乙酰氨基葡萄糖与毒物相比，与生物体成分的亲和力更高的原因在于N-乙酰氨基葡萄糖的动态构型变化，可以较为随机地保持与生物大分子构型的相对应变化特点，而这种能力是作为体内长期存在的内源性物质自然演化中形成的细胞或其组成分子稳定结构和功能的天然保护机制的重要内容。

具体实施方式

下面结合实施例进一步说明本发明及其有益效果，但是应该明白，这些实施例仅是为了举例说明本发明，而不在任何方面构成对本发明范围的限制。

实施例 1. 式 (I) 化合物的促波试验

1、试验材料和方法:

1.1 样品: 式 (I) 化合物纯品。

1.2 试验材料:

菌种: 奇异变形杆菌, 应符合如下生化反应特征: 动力(+)、尿素酶(+)、乳糖(-)、葡萄糖(+)、 H_2S (-)、苯丙氨酸脱氨酶(+).

培养基: 改良 LB 培养基 (组成成分: 1% 胰蛋白胨、0.5% 酵母提取物、1% 氯化钠、0.1% 葡萄糖、0.002% TTC、PH7.2-7.4).

1.3 试验方法:

对照样: 在 LB 平板中心点种奇异变形杆菌, 37℃ 培养 9 小时;

试验样: 在 LB 平板中加入终浓度为 0.5% 的式 (I) 化合物, 同法点种奇异变形杆菌, 37℃ 培养 9 小时。

2、试验结果及评价:

在对照样中显示出不断向外扩展, 间隔 3 小时的同心环; 在试验样中, 不但形成每隔 3 小时出现的同心环, 而且与对照相比, 在每条环上显示出许多细小的波动环。

本试验采用生物波波动试验模型, 用以研究式 (I) 化合物的促波作用, 结果可见式 (I) 化合物不仅可以使细菌细胞表现正常的生物波特征, 而且使这种波动表现出更加微细的波动方式, 表明式 (I) 化合物对生物波动是有促进作用的。预期这种促波作用可调节治疗毒物、药物对机体的损害作用。

实施例 2. 式 (I) 化合物的毒理试验

进行式 (I) 化合物的毒理试验, 包括:

- 1、急性毒理试验: 包括口服、静脉注射和最大极限量给药试验;
- 2、Ames 试验;
- 3、小鼠骨髓细胞微核试验;
- 4、鼠精子畸性试验;

- 5、小鼠睾丸染色体畸变试验;
- 6、慢性致死试验;
- 7、亚慢性毒性(90天喂养)试验;
- 8、传统致畸试验;

试验结论表明: 式(I)化合物急性毒性试验剂量超过 2g/kg 时, 仍未出现急性中毒反应; 在长期毒性试验中, 最高剂量已达到 1g/kg, 经四周试验观察, 未出现中毒反应; 在生殖试验中, 从常规剂量 7mg/kg 喂小鼠, 经三次传代, 证明式(I)化合物对小鼠受孕、妊娠、分娩、哺乳及仔鼠发育均无影响。这些试验证明式(I)化合物属无毒物质。

实施例 3. 动物试验

(一) 甲醇中毒试验:

采用 30 只昆明种小鼠进行试验, 分为实验一组和实验二组, 每组 15 只。另外以 15 只小鼠用于对照。每只小鼠口服灌喂甲醇, 剂量为 0.2ml/20g 体重。对照组不采取治疗措施, 可见小鼠表现谵妄, 东碰西撞, 视物不清。随着时间的延续, 于约 2 小时左右, 13 只小鼠双目失明, 四肢无力并有 10 只小鼠相继死亡, 另有 3 只失明症状未改善。实验组小鼠在灌喂甲醇后, 随即腹腔注射给以浓度为 0.1g/ml 的 N-乙酰氨基葡萄糖水溶液, 剂量为 0.1ml/20g 体重, 结果 2 小时后小鼠失明者为 8 只(其中 5 只鼠相继死亡), 神经精神症状较为明显者共 2 只。实验二组小鼠在灌喂甲醇后, 随即腹腔注射给以浓度为 0.1g/ml 的 N-乙酰氨基葡萄糖水溶液, 剂量为 2ml/20g 体重, 结果小鼠状态明显较好, 有 4 只小鼠出现谵妄和四肢无力表现, 但未见有失明者, 经 12hr 观察有 2 只小鼠死亡。

(二) 乐果中毒试验:

以昆明种小鼠 30 只进行试验, 随机分为三组, 包括对照组和两个实验组, 每组 10 只。采用市售氧化乐果溶液原液(500 毫升/瓶, 标准号: GB15583-1995, 重庆农药化工集团出品), 稀解 10000 倍后口服灌喂, 每只小鼠 0.5ml, 连续 3 天。对照组小鼠未经治疗, 在连续灌喂 3 天后,

出现中毒症状，表现为进食减少，烦躁不安，相继又出现腹泻症状，水样便和行动中视物不清的表现，有的发展为昏迷，抽搐，大小便失禁等症状，有 8 只死亡。实验组采用 N-乙酰氨基葡萄糖水溶液治疗，药物含量为 5g/100ml，采用注射剂形式腹腔注射给药。实验一组和二组的给药量分别为 0.2ml 和 2ml，结果动物死亡数分别下降至 4 只和 1 只，且相应症状也得到了较好的控制。实验组和对照组的动物反应有显著的差异。

(三) 铅中毒试验

选择 30 只昆明种小鼠，以饮用密陀僧的方法造成铅中毒模型。对照组动物即模型组动物不进行治疗，小鼠的症状明显，表现有流涎、呕吐、腹泻、便秘、抽搐等反应，3 天内死亡率为 8/10，7 天内死亡率为 10/10；实验一组动物给 N-乙酰氨基葡萄糖物质治疗，剂量为 0.2ml × 10%（重量/体积），腹腔注射，实验二组动物给 N-乙酰氨基葡萄糖物质治疗，剂量为 2ml × 10%（重量/体积），腹腔注射。治疗前 3 天内，动物死亡率分别是 7/10，2/10，后 4 天内动物继续死亡情况为 1/3 和 0/8，且存活动物状态良好。N-乙酰氨基葡萄糖表现出明显的治疗铅中毒的反应和控制相关症状及降低死亡率的功效。

由以上实验例可见，N-乙酰氨基葡萄糖至少可以有效地消除金属离子，有机磷农药，甲醇等不同作用机理毒物的毒性作用。

本发明的式 (I) 化合物不仅作用效果确切而且没有通常解毒药物所表现的副作用，有较好的应用前景。